

B3



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58915</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)</p>		
<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03740</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 26 427.1 23. Juni 1997 (23.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM- MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p> </td> <td style="width:50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03740</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 26 427.1 23. Juni 1997 (23.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM- MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03740</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 26 427.1 23. Juni 1997 (23.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM- MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>			
<p>(54) Title: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THESE COMPOUNDS</p> <p>(54) Bezeichnung: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="width: 45%;"> <p>The invention relates to substances of general formula (I), where R1 and R2, independently of each other, can be H, alkenyl or alkyl, R3 is a W-V group, where W is a bond or a linear or branched alkyl group, which is optionally interrupted by oxygen, sulphur or nitrogen and can be substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups, and in which V is H, a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring, which can possibly contain between 1 and 4 nitrogen, oxygen or sulphur atoms and can be optionally substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, acylamido-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups; R4 is an -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5, or -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18 rest, which in each case is linked by the nitrogen atom to the central pyrimidin ring; n is 0 or 1; R13 has the meaning given above for R3 or with R14 or R16 possibly forms a heterocycle having between 4 and 7 members; and R5 is an alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl rest, whereby these rests can be substituted with hydroxy-, amino groups or halogen. R14, R15, R16 and R17, independently of each other, are hydrogen, the Cα radical of a proteinogenic amino acid, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl, and R14 and R15 or alternatively R16 and R17 can together form a carbocycle having between 3 and 7 members; R18 is OH or N(R6R7), where R6 can be H, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl and R7 is a group which, together with the N atom, represents a proteinogenic or non-proteinogenic α or β amino acid or amino acid amide. In addition, R6 and R7 can together form a ring having between 4 and 7 members, which optionally contains heteroatoms such as oxygen, sulphur or nitrogen and is optionally substituted with alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl. The invention further relates to pharmacologically compatible salts and esters of general formula I and the use of these compounds for manufacturing medicinal products.</p> </div> <div style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;"> <p>(I)</p> </div> </div>				

Best Available Copy

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel (I), in der R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können, R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann, R4 ein Rest $-N(R13)-C(O)-R5$, $-N(R13)-C(O)-OR5$, $-N(R13)-SO2-R5$, $-N(R13)-C(S)-R5$, $-N(R13)-C(S)-OR5$, $-N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5$, oder $-N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18$ sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist, n gleich 0 oder 1 ist, R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können. R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den α -Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden, R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α - oder β -Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann. Außerdem pharmakologisch verträgliche Salze und Ester der allgemeinen Struktur (I) sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Pyrimidin-2,4,6-trion-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese
5 **Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft neue Pyrimidin-2,4,6-trion-Derivate, deren Herstellung und Arzneimittel, die diese enthalten. Diese Verbindungen hemmen Metallo-Proteasen, insbesondere die Proteasen der Familien M2, M3, Astacin-Unterfamilie von M12 und
10 M13. Diese Proteasefamilien sind in N.D. Rawlings and A.J. Barret, Methods Enzym. (1995) 248, 183-277 definiert.

In der Proteasengruppe M12 ist besonders BMP-1 als Inhibitionstarget der Verbindungen der Erfindung bevorzugt. Desweiteren bevorzugt sind ECE und NEP
15 aus der M13-Familie und ACE (Peptidyl-dipeptidase A) aus der Untergruppe M2.

Metalloproteasen spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine große Rolle. Beispiele dafür sind das Angiotension Converting Enzyme (ACE) und die neutrale Endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11), die am
20 Metabolismus einer Reihe von blutdruckregulierenden Peptiden (z. B. Angiotensin I und ANF (atrial natriuretic factor)) beteiligt sind. ACE katalysiert die Spaltung des Angiotensin I zu dem blutdrucksteigernden Angiotensin II. NEP ist für den Abbau des vasodilatierenden Peptids ANF verantwortlich. Das Endothelin Converting Enzyme (ECE) spaltet das endogene, inaktive big-Endothelin zu dem effektiven
25 Vasokonstriktor Endothelin-1, einem aus 21 Aminosäuren bestehenden Peptid. Die Inhibierung der dieser Enzyme hat eine große therapeutische Bedeutung zur Behandlung des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz, des Nierenversagens und des Schlaganfalls. BMP-1 (bone morphogenic protein 1) wurde als Metalloprotease erkannt, die bei der Umwandlung von Procollagen in fibrilläres Collagen eine Rolle
30 spielt. Inhibitoren dieses Enzyms sind für die Behandlung von Fibrosen und sklerotischen Prozessen geeignet und können auch die Narbenbildung bei der

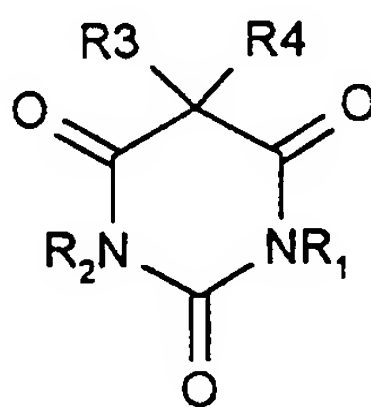
Wundheilung günstig beeinflussen. (Proc. Natl. Acad. Sci USA 93, 5127 (1996),
Science Vol. 271, 360 (1996)).

Während Inhibitoren des ACE bereits therapeutisch angewandt werden (z. B.
5 Captopril, Enalapril, (Exp.Opinion Ther. Patents 6, 1147 (1996)), sind für die
Metalloproteasen wie NEP, ECE bisher keine klinisch verwendbaren Wirkstoffe
bekannt, die frei von unerwünschten Nebenwirkungen und oral verfügbar sind.
(Literaturübersichten: NEP: Pharmacol. Reviews 45, 87 (1993); ECE: Bioorg. Med.
Chem. Lett. 6, 2317 (1996) und dort zitierte Publikationen zu Inhibitoren vom
10 Phosporamidontyp. Für das BMP-1 sind bisher noch keine niedermolekularen
Inhibitoren bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß die beanspruchten neuen Pyrimidin-2,4,6-trionderivate
eine gute Wirkung als Metalloprotease-Inhibitoren bei einer guten oralen
15 Verfügbarkeit zeigen.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen
Formel I,

20



(I)

in der

25 R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können,

- R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann,
- R4 ein Rest $-N(R13)-C(O)-R5$, $-N(R13)-C(O)-OR5$, $-N(R13)-SO_2-R5$, $-N(R13)-C(S)-R5$, $-N(R13)-C(S)-OR5$, $-N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5$, oder $-N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18$ sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist,
- n gleich 0 oder 1 ist
- R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4 bis 7 gliedrigen Heterocyclus bildet und
- R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können.
- R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den α -Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus bilden
- R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei
- R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und
- R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α - oder β - Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält,

und gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann.

Außerdem pharmakologisch verträgliche Salze und Ester der allgemeinen Struktur I
5 sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

R1 und R2 sind unabhängig voneinander bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H

10 R3 steht bevorzugt für H, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl. Besonders bevorzugt ist H oder C₁-C₆-Alkyl.

R4 ist bevorzugt der Rest einer proteinogenen oder nicht proteinogenen α - oder β -Aminosäure, die über das Stickstoffatom mit dem zentralen Pyrimidinring
15 verknüpft ist und deren Carboxylgruppe entweder frei vorliegt oder mit Rx verbunden ist oder eine Gruppe -NH-CO-CHR₁₄-CO-Rx, wobei Rx für Hydroxy, Alkoxy oder die oben beschriebene Gruppe -N(R₆,R₇) steht.

R13 ist bevorzugt H oder Alkyl.

20

R14 und R16 ist unabhängig voneinander bevorzugt Alkyl oder Cycloalkyl, oder der C α Rest einer proteinogenen Aminosäure.

R15 und R17 ist bevorzugt Wasserstoff.

25

n ist bevorzugt 0.

Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination der obengenannten bevorzugten Verbindungen

30

Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀, bevorzugt C₁-C₆, Alkylkette wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, Pentyl oder Hexyl sein.

Eine Alkenylgruppe bedeutet ungesättigte Reste mit 3-6 C-Atomen, wie z.B. Allyl,
5 But-2-enyl, Hexa-2,4-dienyl.

Cycloalkyl steht für einen 3-7 gliedrigen Ring in dem eine CH₂-Gruppe durch O oder NH ersetzt sein kann, wie u. a. den Cyclopropyl-, Cyclobutyl- Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder den Cycloheptylring, vorzugsweise den Cyclopentyl- und den Cyclohexylring.

10 Alkoxygruppen bedeuten eine Kombination einer Alkylgruppe gemäß der obigen Definition, mit einem Sauerstoffatom, z. B. Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy -und Pentoxygruppen, wobei Methoxy, Ethoxy Isopropoxy und Butoxy bevorzugt sind.

Arylgruppen bezeichnen einen kohlenstoffaromatischen Rest, vorzugsweise einen
15 solchen mit 6 - 10 C-Atomen, insbesondere die Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils mit Hydroxy, Amino, das gegebenenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein kann, Alkyl- und Alkoxygruppen verknüpft sein können.

Heteroarylgruppen sind aromatische Reste, die aus ungesättigten Kohlenstoffatomen und Heteroatomen wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufgebaut sind, wobei die
20 Summe der Ringatome zwischen 5 und 10 liegen kann. Beispiele hierfür sind der Imidazol-, Thiazol-, Triazol-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- und der Purinylrest. Bevorzugt sind der Imidazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl- und der Indolylrest.

Aralkylgruppen bedeuten Reste, bei denen eine vorstehend definierte Alkylgruppe mit einem zuvor charakterisierten Arylrest verknüpft sind, wobei der Benzylrest
25 bevorzugt ist.

Ein Heteroaralkylrest steht für die Kombination einer oben definierten Alkylgruppe mit einem oben beschriebenen Arylrest. Bevorzugt ist der Pyridylmethyl-, der Imidazolylmethyl- und der Thiazolylmethylrest.

Cycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylreste sind falls nicht anders angegeben sind 1- bis 3-
30 fach unabhängig voneinander mit Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Mercapto oder Thioalkyl substituiert.

Acylreste sind geradkettig oder verzweigte C₂-C₁₀-Carbonylalkyle, bevorzugt sind C₂-C₆ Acylreste.

Wenn R₆ und R₇ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, handelt es sich um 5 - 7-Ringe, vorzugsweise um einen Sechsring. Besonders bevorzugt sind der Piperidin-, Piperazin-, Tetrahydrochinolin- und Tetrahydroisochinolin, Bicyclo(9.4.0)pentadecyl- und 1.2.3.4.- Tetrahydrobenzo(g)isochinolinring.

Wenn R₁₄ und R₁₅ oder R₁₆ und R₁₇ einen Carbocyclus bilden ist ein 4-, 5- oder 6-Ring bevorzugt.

Unter dem bei V aufgeführten Monocyclus versteht man gesättigte oder ungesättigte Ringsysteme mit 3 - 8, vorzugsweise 5 - 7 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein können, insbesondere den Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Morpholinyl-, Thiamorpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Furyl-, Thiophenyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl- oder 1,2,4-Triazolylrest. Als Substituenten kommen vor allem niederes Alkyl, Alkoxy und Halogen infrage.

Bei dem unter V aufgeführten Bicyclus handelt es sich vorzugsweise um Reste wie den Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Dekalanyl-, Chinolinyl-, Isochinolin-yl-, Tetrahydrochinolinyl-, Tetrahydroisochinolinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Oxindolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl- oder den Purinylrest, insbesondere aber um den Naphthyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Tetrahydrochinolinyl-, Indolyl-, oder Benzimidazolylrest

Im folgenden sind einige Beispiele für nicht proteinogene Aminosäuren angegeben:

2-Amino-2-Methylbutancarbonsäure, 2-Fluoro-β-Alanin, β-Alanin, 2,3-Diaminosuccinicsäure, β-Aminoisobutyrcarbonsäure, Isoserin, 2-Amino-3-Hydroxy-

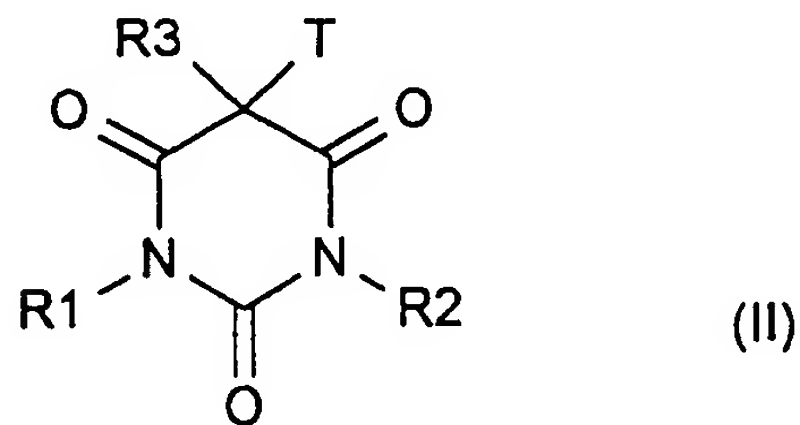
4-Methylpentancarbonsäure, 2-Amino-3-Methoxybutancarbonsäure,
 Diaminopropionsäure, 2-Amino-2-Methyl-3-Hydroxypropancarbonsäure, 2-Amino-2-
 Methylbutanedicarbonsäure, 2-Amino-3-Hydroxy-3-Methylbutancarbonsäure, 2,3-
 Diaminopropionsäure, 2-Amino-2-Methyl-3-Hydroxypropancarbonsäure, 2-Amino-2-
 5 Methylbutandicarbonsäure, 2-Amino-2-Methyl-4-Pentencarbonsäure, 2-Amino-3-
 Methoxypropancarbonsäure, 1-Amino-1-Cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-1-
 Cyclopentanecarbonsäure, 1-Aminocyclobutancarbonsäure, 1-
 Aminocyclopropanecarbonsäure, 2-(2-Furyl)-Glycin, 2-Amino-3-Fluorobutyrsäure, 2-
 Aminoisobutyrsäure, 3-Chloro-Alanin, 3-Fluoro-Norleucin, 3-Fluoro-Valin, 3-
 10 Fluoroalanin, 3-Methoxy-Valin, α -Cyano-Alanin, α -Methyl-Leucin, β -Chloro-Alanin,
 β -Cyano-Alanin, β -Hydroxy-Leucin, β -Hydroxyasparticsäure, 3-
 Hydroxyasparticsäure, 2-Aminobutyricsäure, Allylglycin, γ -Methyllleucin, Homoserin,
 Norleucin, Norvalin, tert-Leucin, 2,3-Diaminosuccinicsäure, 2-Amino-4-
 Pentencarbonsäure, 2-Aminoheptancarbonsäure, 2-Cyclopropyl-2-Methylglycin, 4-
 15 Thiaisleucin, Allothreonin, α -Methylasparticsäure, α -Methylserin, β -
 Hydroxynorvalin, β -Methylasparticsäure, Homocystein, O-Methylserin, Penicillamin,
 Propargylglycine, Vinylglycin, H-4,5-Dehydro-Leu-OH, H- α -Me-Val-OH, H-
 Propargyl-Gly-OH, H-Allo-Ile-OH, H-Pra-OH, H-Trans-4,5-Dehydro-Lys-OH, 3-
 Hydroxyasparticsäure, 6-Hydroxynorleucin, Allo-Isoleucin, Allyl Glycin, α -Amino-N-
 20 Butyricsäure, γ -Methyllleucin, α,β -Diaminosuccinicsäure, O-Carbamoyl-Serin, S-
 Methyl-Cystein, Citrullin, Cyclohexylalanin, α,γ -Diaminobuttersäure, α,β -
 Diaminopropionsäure, Methionin-Sulfoxid, C $^{\alpha}$ -Methyl-Alanin, N-Methyl-Glycin
 (Sarkosin), Naphtylalanin, Ornithin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure,
 Homocystein, 4-Hydroxy-Prolin, 5-Hydroxy-Lysin, Aminobuttersäure, Pantonin,
 25 Glucosaminsäure, Lanthionin, Aliin, Dopa, Kanavanin, Oletopin, β -Lysin, β -Alanin.
 Ebenso wie L-Aminosäuren können auch D-Aminosäuren verwendet werden.

Falls Verbindungen der allgemeinen Formel I ein oder mehrere asymmetrische
 Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die optisch aktiven Verbindungen der
 30 allgemeinen Formel I Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, vorzugsweise indem man

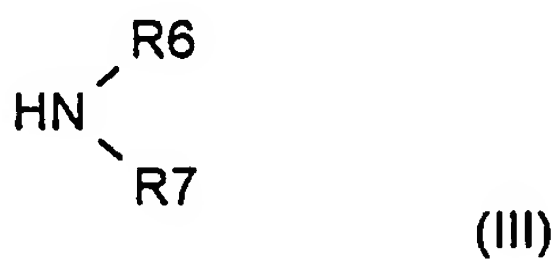
a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

5



10

in der R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und T eine Abgangsgruppe wie Hal oder OSO₂R₈, darstellt wobei Hal Chlor, Brom oder Jod und R₈ einen Aryl oder den Methylrest bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



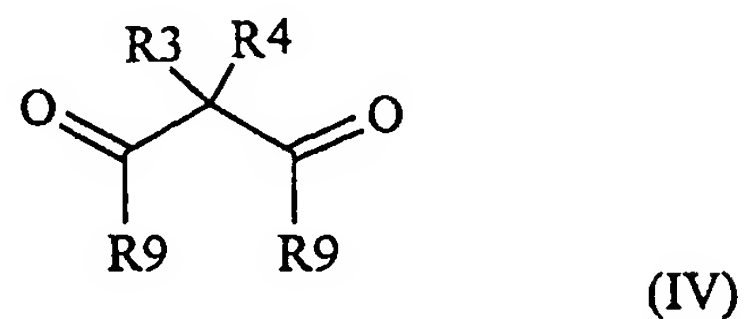
15

in der R6 und R7 die oben angegebene Bedeutungen haben, wobei funktionelle Gruppen durch übliche Schutzgruppen geschützt sein können, umgesetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt,

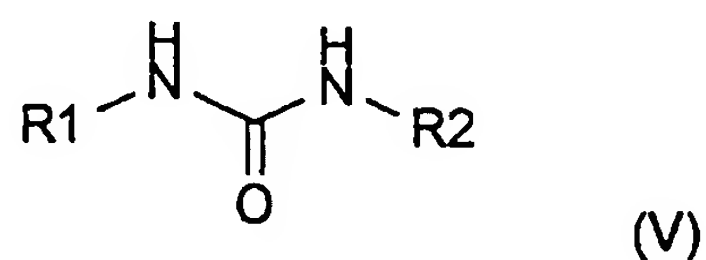
oder

20

b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV



5 in der R3 die oben angegebenen Bedeutungen hat, R9 für Alkoxy steht und R4 die oben beschriebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



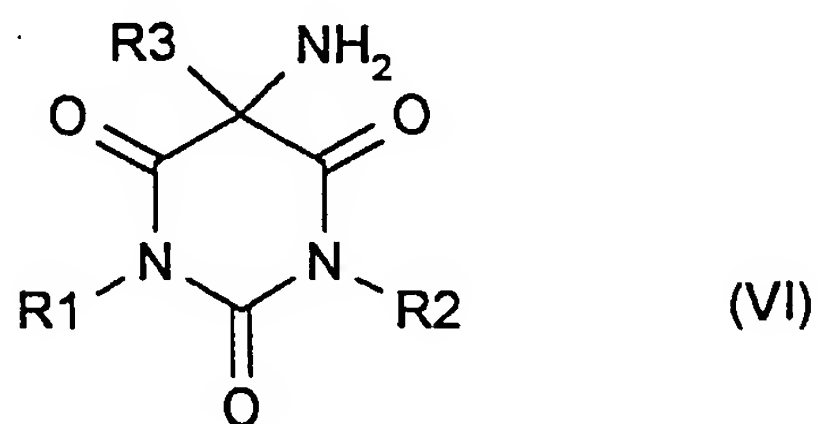
10 in der R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt,

oder

15 c) für den Fall, daß R4 über einen Carboxamido-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl, Ureido-, Sulfonamidorest oder Aminorest an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

20



in der R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII bzw. VIII



in der R11 einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, D = C(O), O-C(O), SO₂ oder einen Valenzstrich, Halogen = Chlor, Brom oder Jod und A Sauerstoff oder Schwefel darstellen,

10

umsetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt. So lassen sich z.B. in 5-Stellung bromierte 2,4,6-Pyrimidintrione durch Umsetzung der entsprechenden Brommalonsäuredialkylester mit Harnstoff herstellen (z.B. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 107 (2), 139 (1981)). Durch Umsetzung von in 5-Stellung durch R3 substituierte 2,4,6-Pyrimidin-trionen mit Brom (analog J. pr. Chemie 136, 329 (1933) bzw. J. Chem. Soc. 1931, 1870) oder Sulfurylchlorid (J. Chem. Soc. 1938, 1622) erhält man die entsprechenden bromierten bzw. chlorierten Verbindungen der allgemeinen Formel II.

20

Amine der allgemeinen Formel III sind käuflich zu erwerben oder in der Regel literaturbekannt.

25 Verbindung der allgemeinen Formel IV werden nach an sich bekannten Methoden mit Harnstoffen (Formel V) (s. z. B. J. Med. Chem. 10, 1078 (1967) oder Helvetica Chim. Acta 34, 459 (1959) oder Pharmacie 38 (1), 65 (1983)) zur Reaktion gebracht.

Die Reaktionen werden in der Regel in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Butanol in Gegenwart des entsprechenden Natriumalkoholates bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C durchgeföhrt.

30

Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Sie lassen sich z. B. durch schwach saure Hydrolyse der entsprechenden Bislactimether herstellen (s. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 5, 400 (1990)). Andere Möglichkeiten der Darstellung sind z. B. in Farmaco Ed. Sci. 31 (7), 478 (1976) oder Aust. J. Chem., 23 (6), 1229 (1970) beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI lassen sich leicht durch Reaktion eines entsprechend substituierten Acetamidomalonesters nach Verfahren b) und anschließender hydrolytischer Abspaltung der Acetylgruppe herstellen (s. Can. J. Chem. 42 (3), 605 (1964)).

Carbonsäurechloride der allgemeinen Formel VII sind bekannt oder lassen sich nach allgemein bekannten Methoden aus den entsprechenden Carbonsäuren herstellen. Die Umsetzung geschieht in der Regel mit Thionylchlorid, oder Phosphortri- oder -pentabromid bzw. -chlorid in inerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von 0°C bis 50°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 40°C.

Chlorameisensäureester der allgemeinen Formel VII sind literaturbekannt oder lassen sich nach allgemein bekannten Methoden aus den entsprechenden Alkoholen durch Umsetzung mit Phosgen oder Diphosgen erhalten. Die Reaktion läuft in inerten Lösungsmitteln wie z. B. Diethylether, Dichlormethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol bei Temperaturen zwischen -20°C und 20°C ab. Im Falle von Phosgen wird die Reaktion in Gegenwart von Basen, in der Regel tertiären Aminen wie z. B. Triethylamin oder Pyridin durchgeführt.

Sulfonsäurechloride der allgemeinen Formel VII sind bekannt oder können analog der beschriebenen Methoden aus den entsprechenden Sulfonsäuren durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid hergestellt werden. Die Reaktion wird in

der Regel in inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 20°C bis 180°C, vorzugsweise bei 50°C bis 100°C durchgeführt.

- 5 Isocyanate der allgemeinen Formel VIII sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden darstellen. So kann man z. B. entsprechende Alkylhalogenide der allgemeinen Formel R11-Hal mit Kaliumcyanat analog Synthesis 1978, 760 umsetzen. Weitere Methoden stellen die Reaktionen eines Säureamids der allgemeinen Formel R11-CONH₂ mit Oxalylchlorid, die thermische Zersetzung eines
- 10 Säureazids der allgemeinen Formel R11-CON₃ oder die Reaktionen eines Amins der allgemeinen Formel R11-NH₂ mit Phosgen (analog Ann. Chem. 562, 110) dar.

- Die Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden, Sulfonsäurehalogeniden oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel VII mit Aminen der allgemeinen
- 15 Formel VI führt man in der Regel in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Dimethylformamid oder Pyridin unter Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin bei einer Temperatur zwischen -10°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch.

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten und können dann in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Die Racemate können nach an sich bekannten Methoden in die Enantiomere getrennt werden. Vorzugsweise werden aus den racemischen Gemischen durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure wie z. B. D- oder L-Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure,
- 25 Milchsäure oder Camphersulfonsäure bzw. einem optisch aktiven Amin wie z. B. D- oder L-Phenylethylamin, Ephedrin, Chinidin oder Cinchonidin diastereomere Salze gebildet, die durch Kristallisation getrennt werden können.

- Als pharmakologische verträgliche Salze werden vor allem Alkalisalze,
- 30 Ammoniumsalze, Acetate oder Hydrochloride verwendet, die man in üblicher Weise z. B. durch Titration der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen

oder anorganischen Säuren wie z. B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, wäßrigem Ammoniak, Aminen wie z. B. Triethylamin oder Salzsäure herstellt. Die Salze werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

- 5 Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspension etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie
- 10 Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

- Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige
- 15 Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. b. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelantine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie
- 20 Polyethylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

- Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die tägliche zu verabreichenden
- 25 Dosen liegen bei etwa 10-1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 100-500 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

- Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten
- 30 Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden

Barbitursäurederivate, die nach den oben angegebenen Verfahren hergestellt werden können:

1. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonsäure
- 5 2. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonsäure-methylester
3. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-N'-methyl-malonamid
4. 3-(2,4,6-Trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)-propionsäure
5. 3-(1H-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)-propionsäure
6. 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-{[1-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)-
- 10 cylobutancarbonyl]-amino}-propionsäure
7. 1-(2,4,6-Trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-pyrrolidine-2-carbonsäure

Beispiel 1

- 15 N-(2,4,6-Trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonamidsäure-methyl ester

2 g 5-Amino-5-phenyl-2,4,6-trioxopyrimidin werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 1.5 ml N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 1.03 ml Malonsäuremonomethylesterchlorid zugetropft und die Suspension bei

20 Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. der Niederschlag wird abgesaugt mit Acetonitril, Wasser und wieder mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.97 g (68%) der Titelverbindung.

DC $R_f = 0.1$ (Kieselgel, Isohexan, Aceton, Eisessig 7:3:0.1)

MS 319 m/e

Beispiel 2N-Methyl-N'-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonamid

160 mg der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in 7 ml gesättigter methanolischer Methylaminlösung versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die Kristallisation. Nach 2 Stunden wird die Suspension eingedampft und der Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 149 mg (93 %) der Titelverbindung.

DC $R_f = 0.3$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

MS 318 m/e

10

Beispiel 33,3-Dimethyl-2-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-ylcarbamoyl)-buttersäure-ethylester

Ersetzt man in Beispiel 1 das Malonsäuremonomethylesterchlorid durch t-Butylmalonsäure-monoethylesterchlorid, so erhält man die Titelverbindung in einer Ausbeute von 94 %.

DC $R_f = 0.62$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

MS 389 m/e

20 **Beispiel 4**3,3-Dimethyl-2-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-ylcarbamoyl)-buttersäure

1 g des in Beispiel 3 erhaltenen Produktes werden in Ethanol gelöst und mit 0.5 g Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser und Essigester versetzt und mit 2 N HCl auf pH 3 angesäuert. Die Essigesterphase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.7 g (75 %) der Titelverbindung.

DC $R_f = 0.5$ (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Wasser 9:1:1)

30 MS 361 m/e

Beispiel 5**ACE-Fluoreszenz-Assay zur IC₅₀-Wert Bestimmung**

Lit.: Amos Carmel and Arie Yaron, Eur. J. Biochem. 787, 265-273 (1978).

- 5 An Intramolecularly Quenched Fluorescent Tripeptide as a Fluorogenic Substrate of Angiotensin-I-Converting Enzyme and of Bacterial Dipeptidyl Carboxypeptidase.

- Enzym: Angiotensin-converting-enzyme from rabbit lung (EC. 3.4.15.1),
Fluka (3.3 U/μg)
- 10 Substrat: Abz-Gly-Phe(NO₂)-Pro, M-1100 Bachem
C₂₃H₂₉N₅O₇, MG = 483.4
- Assay-Puffer: 0,05 M Tris-HCl
0.1 M NaCl
pH 8.0
- 15 Anregung: 360 nm (excitation slit: 8 nm)
Emission: 410 nm (emission slit: 10 nm)
Temperatur: 36°C
Substratstammlösung: 0.4 nM in Assay-Puffer
Enzymstammlösung: 50 μl / ml Assay-Puffer
- 20 Inhibitorstammlösung: 1mM in DMSO verd. mit Assay-Puffer
- Messküverte: 50 μl Substrat (ergibt 20 μM)
100 μl Enzym
0 bis 100 μl Inhibitor-Stammlösung (0 bis 100 μM)
- 25 Rest auf 1 ml auffüllen.

- In einer temperierten Meßküvette wird Substrat, Inhibitor und Puffer
zusammengegeben, die Enzymreaktion wird durch Zugabe von Enzym gestartet. Man
verfolgt in einem time.scan die Zunahme der Fluoreszenz über die Zeit (200 s). Aus
30 der Steigung ermittelt man die jeweilige Anfangsgeschwindigkeit.

Der IC_{50} -Wert lässt sich wie folgt ermitteln:

$$v = v_0 / (1 + [I] / IC_{50})$$

- 5 v = Anfangsgeschwindigkeit
 V_0 = Anfangsgeschwindigkeit ohne Inhibitor
 $[I]$ = Inhibitorkonzentration

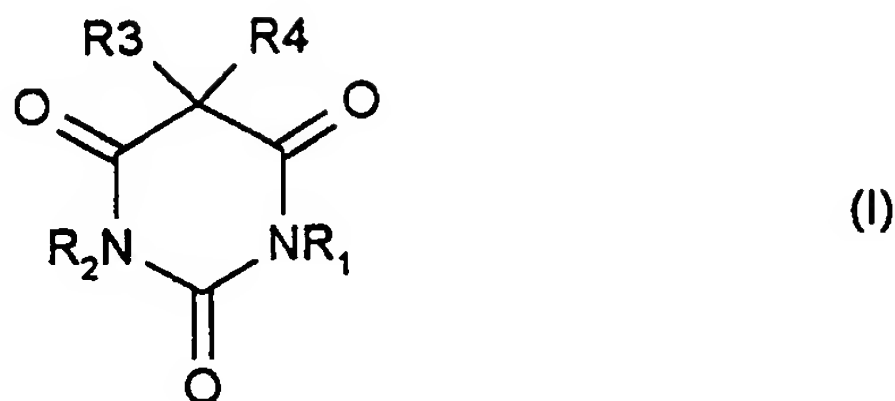
Tabelle 1 Pharmakologische Daten:

Verbindung	IC_{50}
Bsp. 4	159 μM

Ansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



in der

10 R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können,

R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-,
 15 Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch
 20 gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann,

R4 ein Rest -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das
 25 Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist,
 n gleich 0 oder 1 ist

- R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4 bis 7 gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können.
- R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den C α -Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus bilden
- R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei
- R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α - oder β -Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann.
- deren pharmakologisch verträglichen Salze und Ester sowie deren Tautomeren.
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl bedeutet.
 3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei R₃ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl bedeutet.
 4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R₄ bevorzugt ist der Rest einer proteinogenen oder nicht proteinogenen α oder β -Aminosäure, die über das Stickstoffatom mit dem zentralen Pyrimidinring verknüpft ist und deren Carboxylgruppe entweder frei vorliegt oder mit R_x

verbunden ist oder eine Gruppe -NH-CO-CHR¹³-CO-Rx, wobei Rx für Hydroxy, Alkoxy oder die oben beschriebene Gruppe -N(R⁶,R⁷) steht.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel 1 nach einem
5 der Ansprüche 1-4 zusammen mit üblichen Trägern und Hilfsstoffen.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1-4 zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Metalloproteasen der
Familien M2, M3, Astacin-Unterfamilie von M12 und M13.

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 239/60, 239/62, 403/04, 403/12</p>	A3	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58915</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03740</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 26 427.1 23. Juni 1997 (23.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM- MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. Mai 1999 (14.05.99)</p>	
<p>(54) Title: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION DERIVATIVES AND THEIR USE AS METALLOPROTEASE-INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS METALLOPROTEASEINHIBITOREN</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 45%;"> <p>The invention relates to substances of general formula (I), where R1 and R2, independently of each other, can be H, alkenyl or alkyl, R3 is a W-V group, where W is a bond or a linear or branched alkyl group, which is optionally interrupted by oxygen, sulphur or nitrogen and can be substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups, and in which V is H, a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring, which can possibly contain between 1 and 4 nitrogen, oxygen or sulphur atoms and can be optionally substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, acylamido-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups; R4 is an -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5, or -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18 rest, which in each case is linked by the nitrogen atom to the central pyrimidin ring; n is 0 or 1; R13 has the meaning given above for R3 or with R14 or R16 possibly forms a heterocycle having between 4 and 7 members; and R5 is an alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl rest, whereby these rests can be substituted with hydroxy-, amino groups or halogen. R14, R15, R16 and R17, independently of each other, are hydrogen, the Cα radical of a proteinogenic amino acid, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl, and R14 and R15 or alternatively R16 and R17 can together form a carbocycle having between 3 and 7 members; R18 is OH or N(R6R7), where R6 can be H, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl and R7 is a group which, together with the N atom, represents a proteinogenic or non-proteinogenic α or β amino acid or amino acid amide. In addition, R6 and R7 can together form a ring having between 4 and 7 members, which optionally contains heteroatoms such as oxygen, sulphur or nitrogen and is optionally substituted with alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl. The invention further relates to pharmacologically compatible salts and esters of general formula I and the use of these compounds for manufacturing medicinal products.</p> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> </div>		

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel (I), in der R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können, R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann, R4 ein Rest -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist, n gleich 0 oder 1 ist, R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können. R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den C α -Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden, R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α - oder β -Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann. Außerdem pharmakologisch verträgliche Salze und Ester der allgemeinen Struktur (I) sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1al Application No
PCT/EP 98/03740

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/60 C07D239/62 C07D403/04 C07D403/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SKINNER G S ET AL: "Glycyl Derivatives of Aminobarbituric Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 75, 1953, pages 5909-5911, XP002082825 DC US see page 5910; table I, compounds No. III, IV and XII see page 5909, column 2, paragraph 3 --- -/--	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </div> <div> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search 20 November 1998		Date of mailing of the international search report 26/03/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1st Application No
PCT/EP 98/03740

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SINGH P ET AL: "Synthesis of 5-Acetamido Substituted Barbiturates" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 42, no. 3, 1964, pages 605-609, XP002082826 OTTAWA CA see page 606; table I, compounds No. I-V see page 608, paragraph 3 ---	1-3,5
X	STEIN A ET AL: "Preparation of 1-Alkyluramil-7,7-diacetic Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 78, 1956, pages 6185-6188, XP002082827 DC US see page 6187; column 1, third compound of first reaction scheme ---	1-3
X	FALCO E A ET AL: "Studies on Condensed Pyrimidine Systems. IV. Some Thiazolo'5,4-d!pyrimidines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 72, 1950, pages 3203-3205, XP002082828 DC US see page 3205, column 1, line 5 - line 6 ---	1-3
X	MATJEKA E R ET AL: "Synthesis of stable isotope-enriched metabolites of theophylline" J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. , vol. 23, no. 9, 1986, pages 969-980, XP002082829 see page 970, compound No. 3 ---	1-3
X	PEICHL E ET AL: "Ylides of heterocycles, 6. Ylides of barbituric acids with nicotinic acid derivatives as cationic moieties" ARCH. PHARM. , vol. 317, no. 11, 1984, pages 946-951, XP002082830 see page 947, compound No.4a ---	1-3
X	EP 0 058 637 A (CIBA-GEIGY A.-G.; SWITZ.) 25 August 1982 see page 26; example 12, see penultimate component in the composition ---	1-3
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/EP 98/03740

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ICHIBA M ET AL: "Synthesis of fervenulin 4-oxide and its conversion to the antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone" J. ORG. CHEM. , vol. 43, no. 3, 1978, pages 469-472, XP002082831 see page 471; scheme IV, compound Nr. 17</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
X	<p>TAYLOR E C ET AL: "Synthesis of the pyrimido'5,4-e!-as-triazine antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone" J. ORG. CHEM. (JOCEAH);75; VOL.40 (16); PP.2321-9, vol. 40, no. 16, 1975, pages 2321-2329, XP002082832 Princeton Univ.;Dep. Chem.; Princeton; N. J. see page 2324; scheme IV, compound No. 28</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
X	<p>FR 2 222 375 A (UGINE KUHLMANN) 18 October 1974 see page 2, line 1 - line 3 see page 3, line 16 - line 38 see page 9, line 7 - line 8 see page 11, line 3 - line 26</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
X	<p>WO 96 17838 A (GRAMS FRANK ;BODE WOLFRAM (DE); HUBER ROBERT (DE); MORODER LUIS (D) 13 June 1996 see page 41; claim 1 see page 43; claim 8</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
A	<p>EP 0 640 594 A (FUJIREBIO KK) 1 March 1995 see the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 18, 4 May 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 217352n, PAN S ET AL: "Synthesis and biological activity of tyrosine protein kinase inhibitors" page 585; column 2; XP002082833 see abstract and compound with RN '204380-63-2!: "Benzamide, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-N-(hexahydro-2, 4,6-trioxo-5-pyrimidinyl)-4-hydroxy" & YAOXUE XUEBAO , vol. 32, no. 7, 1997, pages 515-523,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03740

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>WO 97 23465 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;BOSIES ELMAR (DE); ESSWEIN ANGELIKA (DE)) 3 July 1997 see page 44 - page 45; claim 1 see page 48 - page 49; claims 8,9 -----</p>	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03740

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0058637	A	25-08-1982	JP 57149552 A		16-09-1982
			US 4460374 A		17-07-1984

FR 2222375	A	18-10-1974	NONE		

WO 9617838	A	13-06-1996	EP 0716086 A		12-06-1996
			AU 4303896 A		26-06-1996
			CA 2206665 A		13-06-1996
			EP 0796257 A		24-09-1997
			NZ 297795 A		27-05-1998

EP 0640594	A	01-03-1995	JP 7126258 A		16-05-1995

WO 9723465	A	03-07-1997	DE 19548624 A		26-06-1997
			AU 1303697 A		17-07-1997
			CZ 9801968 A		16-09-1998
			EP 0869947 A		14-10-1998
			NO 982901 A		24-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03740

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D239/60 C07D239/62 C07D403/04 C07D403/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SKINNER G S ET AL: "Glycyl Derivatives of Aminobarbituric Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 75, 1953, Seiten 5909-5911, XP002082825 DC US siehe Seite 5910; Tabelle I, die Verbindungen Nr. III, VI und XII siehe Seite 5909, Spalte 2, Absatz 3 --- -/--	1-5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
20. November 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter
Fink, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SINGH P ET AL: "Synthesis of 5-Acetamido Substituted Barbiturates"</p> <p>CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., Bd. 42, Nr. 3, 1964, Seiten 605-609, XP002082826 OTTAWA CA siehe Seite 606; Tabelle I, die Verbindungen Nr I-V siehe Seite 608, Absatz 3</p> <p>---</p>	1-3,5
X	<p>STEIN A ET AL: "Preparation of 1-Alkyluramil-7,7-diacetic Acids"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 78, 1956, Seiten 6185-6188, XP002082827 DC US siehe die Seite 6187; Spalte 1, die dritte Verbindung des ersten Reaktionsschemas</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>FALCO E A ET AL: "Studies on Condensed Pyrimidine Systems. IV. Some Thiazolo'5,4-d!pyrimidines"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 72, 1950, Seiten 3203-3205, XP002082828 DC US siehe Seite 3205, Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 6</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>MATJEKA E R ET AL: "Synthesis of stable isotope-enriched metabolites of theophylline"</p> <p>J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. , Bd. 23, Nr. 9, 1986, Seiten 969-980, XP002082829 siehe Seite 970, die Verbindung Nr. 3</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>PEICHL E ET AL: "Ylides of heterocycles, 6. Ylides of barbituric acids with nicotinic acid derivatives as cationic moieties"</p> <p>ARCH. PHARM. , Bd. 317, Nr. 11, 1984, Seiten 946-951, XP002082830 siehe Seite 947, die Verbindung Nr 4a</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>EP 0 058 637 A (CIBA-GEIGY A.-G.;SWITZ.) 25. August 1982 siehe Seite 26; Beispiel 12, siehe die vorletzte Komponente der Zusammensetzung</p> <p>---</p>	1-3
	<p>---</p> <p>-/--</p>	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>ICHIBA M ET AL: "Synthesis of fervenulin 4-oxide and its conversion to the antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone"</p> <p>J. ORG. CHEM. , Bd. 43, Nr. 3, 1978, Seiten 469-472, XP002082831 siehe Seite 471; Schema IV, die Verbindung Nr. 17</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>TAYLOR E C ET AL: "Synthesis of the pyrimido[5,4-e]-as-triazine antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone"</p> <p>J. ORG. CHEM. (JOCEAH);75; VOL.40 (16); PP.2321-9, Bd. 40, Nr. 16, 1975, Seiten 2321-2329, XP002082832 Princeton Univ.;Dep. Chem.; Princeton; N. J. siehe Seite 2324; Schema IV, die Verbindung Nr. 28</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>FR 2 222 375 A (UGINE KUHLMANN) 18. Oktober 1974 siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 38 siehe Seite 9, Zeile 7 - Zeile 8 siehe Seite 11, Zeile 3 - Zeile 26</p> <p>---</p>	1-3
X	<p>WO 96 17838 A (GRAMS FRANK ;BODE WOLFRAM (DE); HUBER ROBERT (DE); MORODER LUIS (D) 13. Juni 1996 siehe Seite 41; Anspruch 1 siehe Seite 43; Anspruch 8</p> <p>---</p>	1-6
A	<p>EP 0 640 594 A (FUJIREBIO KK) 1. März 1995 siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-6
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 18, 4. Mai 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 217352n, PAN S ET AL: "Synthesis and biological activity of tyrosine protein kinase inhibitors"</p> <p>Seite 585; Spalte 2; XP002082833 siehe die Zusammenfassung und die Verbindung mit der RN '204380-63-2!: "Benzamide, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-N-(hexahydro-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl)-4-hydroxy" & YAOXUE XUEBAO , Bd. 32, Nr. 7, 1997, Seiten 515-523,</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-3

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 97 23465 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH ;BOSIES ELMAR (DE); ESSWEIN ANGELIKA (DE)) 3. Juli 1997 siehe Seite 44 - Seite 45; Anspruch 1 siehe Seite 48 - Seite 49; Ansprüche 8,9 -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03740

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0058637 A	25-08-1982	JP 57149552 A	16-09-1982
		US 4460374 A	17-07-1984
FR 2222375 A	18-10-1974	KEINE	
WO 9617838 A	13-06-1996	EP 0716086 A	12-06-1996
		AU 4303896 A	26-06-1996
		CA 2206665 A	13-06-1996
		EP 0796257 A	24-09-1997
		NZ 297795 A	27-05-1998
EP 0640594 A	01-03-1995	JP 7126258 A	16-05-1995
WO 9723465 A	03-07-1997	DE 19548624 A	26-06-1997
		AU 1303697 A	17-07-1997
		CZ 9801968 A	16-09-1998
		EP 0869947 A	14-10-1998
		NO 982901 A	24-08-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.